

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК МЕТРОНИДАЗОЛА, ПРОИЗВОДИМЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФИРМАМИ.**

Витебский государственный  
медицинский университет.

**Проведена оценка качества таблеток метронидазола производства «Татхимфармпрепараты», «Белмедпрепараты» и «Польфарма» по внешнему виду, средней массе, показателям высоты и диаметра, прочности на сжатие и истирание, распадаемости, скорости растворения и количественному содержанию действующего вещества.**

С развитием рыночных отношений в Республике Беларусь, открытием большого числа аптек негосударственной формы собственности в аптечных учреждениях появилось значительное количество одноименной продукции, выпускаемой разными предприятиями. При одной и той же дозировке лекарственного вещества таблетки имеют различный состав вспомогательных веществ, отличаются друг от друга технологией изготовления.

Эти факторы существенным образом влияют на механическую прочность таблеток, стабильность их в процессе хранения и, главное, на распадаемость и скорость растворения, которая в условиях *in vitro* характеризует биологическую доступность лекарственных средств.

Проблема установления терапевтической неэквивалентности одноименной лекарственной продукции является весьма актуальной.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное биофармацевтическое изучение таблеток метронидазола по 0,25 г, выпускаемых различными предприятиями.

### **ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объектами исследования были таблетки метронидазола по 0,25 г производства фармацевтических предприятий «Татхимфармпре-

параты» (Российская Федерация), серия 130796, «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь), серия 60898 и таблетки Трихопол производства фирмы «Польфарма» (Польская Народная Республика), серия 640598.

Оценку внешнего вида таблеток, определение их средней массы, прочности на истирание, распадаемости, оценку качества по тесту «растворение» проводили по ГФ XI изд., вып.2, общая статья «Таблетки» [5]. В качестве среды растворения использовали 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной, объем 900 мл. Скорость вращения корзинки – 100 об/мин. Прочность на сжатие определяли с помощью прибора ХНИХФИ [2]. Количественное определение метронидазола в таблетках проводили в соответствии с ВФС и ГФ XI [3,5].

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

По внешнему виду таблетки «Татхимфармпрепараты» белого с зеленоватым оттенком цвета. Имеют плоскоцилиндрическую форму с фаской и насечку.

Таблетки «Белмедпрепараты» белого цвета, плоскоцилиндрической формы. Поверхность гладкая. Имеют насечку.

Таблетки «Польфарма» белого цвета, двояковыпуклые. Поверхность гладкая. Имеют насечку.

Результаты определения средней массы представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, таблетки всех фирм по отклонению от средней массы соответствуют требованиям фармакопеи (процент отклонений не превысил  $\pm 5\%$ ). Для таблеток «Татхимфармпрепараты» максимальные отклонения составили от  $-1,28$  до  $+3,10\%$ ; для таблеток «Белмедпрепараты» от  $-4,8$  до  $+4,72\%$ ; для таблеток «Польфарма» от  $-3,36$  до  $+1,10\%$ .

При одинаковой дозировке метронидазола таблетки производства «Татхимфармпрепараты» имеют в 1,8 раза большую среднюю массу, чем таблетки белорусского и польского производства. Следовательно, в своем составе они содержат большое количество вспомогательных веществ. Таблетки такой большой массы неудобны для применения.

Массе таблеток должны соответствовать размеры - диаметр и высота [4]. От их соотношения зависят показатели прочности и распадаемости таблеток и в конечном итоге - скорость высвобождения из них лекарственных веществ. В соответствии с ОСТ 64 – 7 – 170 – 75 [6], диаметр

таблеток массой 0,55 г («Татхимфармпрепараты») должен быть в пределах 11 – 13 мм, массой 0,3 г («Белмедпрепараты» и «Польфарма») – от 8 до 11 мм.

Показатели диаметра и высоты исследуемых серий представлены в таблицах 2 и 3 соответственно.

**Таблица 1.** Результаты определения средней массы (n=20).

Татхимфармпрепараты		Белмедпрепараты		Польфарма	
Масса таб-летки	% отклонен.	Масса таб-летки	% отклонен.	Масса таб-летки	% отклонен.
0,545	-0,73	0,288	-1,22	0,307	+3,36
0,548	-0,18	0,283	-2,25	0,296	-0,33
0,553	+0,73	0,296	-1,72	0,296	-0,33
0,551	+0,36	0,294	+1,03	0,301	+1,34
0,549	0	0,296	-1,72	0,296	-0,33
0,552	+0,55	0,295	+1,37	0,296	-0,33
0,553	+0,73	0,285	-2,06	0,302	+1,68
0,548	-0,18	0,293	+0,68	0,300	+1,01
0,534	-3,10	0,290	-0,10	0,296	-0,33
0,553	+0,73	0,299	+2,74	0,290	+2,35
0,548	-0,18	0,298	-2,40	0,300	+1,01
0,551	+0,36	0,299	+2,75	0,299	+0,67
0,549	0	0,296	-1,72	0,286	-1,10
0,555	+1,09	0,305	+4,8	0,301	+0,40
0,550	+0,18	0,281	-3,43	0,298	+0,33
0,542	-1,26	0,264	+2,75	0,306	+3,03
0,543	-1,09	0,299	-4,72	0,294	-1,01
0,552	+0,55	0,287	-1,37	0,298	+0,33
0,556	+1,28	0,289	-0,67	0,296	-0,33
0,547	-0,36	0,294	+1,03	0,296	-0,33
X = 0,549±0,0022		X = 0,291±0,0039		X = 0,297±0,0021	

**Таблица 2.** Показатели диаметра исследуемых таблеток (n=5).

Татхимфармпрепараты		Белмедпрепараты		Польфарма	
Диаметр, Мм	Метр. хар-ка.	Диаметр, Мм	Метр. хар-ка.	Диаметр, мм	Метр. хар-ка.
11,95	X=11,85	9,25	X=8,93	9,50	X=9,49
11,85	S <sup>2</sup> =0,003	9,15	S <sup>2</sup> =0,061	9,50	S <sup>2</sup> =0,00050
11,85	S = 0,061	8,75	S = 0,25	9,45	S = 0,022
11,80	S <sub>x</sub> =0,027	8,75	S <sub>x</sub> =0,11	9,50	S <sub>x</sub> =0,0098
11,80	Ē=±0,64%	8,75	Ē=±0,06%	0,50	Ē=±0,28%

**Таблица 3.** Показатели высоты исследуемых таблеток (n=5)

Татхим фармпрепараты		Белмедпрепараты		Польфарма	
Высота, мм	Метр. хар-ка.	Высота, мм	Метр. хар-ка.	Высота, мм	Метр. хар-ка.
4,75	X=4,77	3,75	X=3,77	3,75	X=3,55
4,95	S <sup>2</sup> =0,0107	3,50	S <sup>2</sup> =0,093	3,5	S <sup>2</sup> =0,0587
4,70	S=0,103	4,0	S=0,305	3,70	S=0,242
4,70	S <sub>x</sub> =0,046	4,15	S <sub>x</sub> =0,136	3,65	S <sub>x</sub> =0,541
4,75	E=±2,86%	3,45	E=±10,053%	3,15	E=±8,45%

**Таблица 4.** Результаты определения прочности на сжатие (n=5).

Татхим фармпрепараты		Белмедпрепараты		Польфарма	
Прочность, Н	Метрол. хар-ка	Прочность, Н	Метрол. хар-ка	Прочность, Н	Метрол. хар-ка
60,0	X=62,0	45	X=36,4	91	X=87,4
65,0	S <sup>2</sup> =7,5	25	S <sup>2</sup> =96,06	90	S <sup>2</sup> =18,6
60,0	S=2,74	30	S=9,8	80	S=4,31
60,0	S <sub>x</sub> =1,29	42	S <sub>x</sub> =3,8	88	S <sub>x</sub> =1,93
65,0	E=±5,51%	40	E=±28,96%	88	E=±6,13%

**Таблица 5.** Результаты определения прочности на истирание.

Исследуемый показатель	Татхимпрепараты	Белмедпрепараты	Польфарма
Масса табл. (начальная)	5,492	2,919	2,980
Масса табл. (конечная)	5,400	2,900	2,950
Прочность на истирание, %	98,32	99,35	98,99

Как видно из таблицы 2, таблетки по показателям диаметра соответствуют требованиям ОСТа.

Для таблеток «Татхимфармпрепараты» необходимо отметить следующее: при одинаковой дозировке с другими исследуемыми таблетками они имеют значительно большие размеры. Высота таблеток «Татхимфармпрепараты» соответствует их диаметру. Таблетки «Белмедпрепараты» и «Польфарма» имеют большую разницу в высоте и не всегда отвечают требованиям ОСТа. Значительные колебания высоты (от

3,45 мм до 4,14 мм для «Белмедпрепараты» и от 3,15 до 3,75 мм для «Польфарма») свидетельствуют о неодинаковом усилии прессования при таблетировании. Для указанных таблеток можно предположить и значительные колебания в других показателях качества таблеток – прочности и распадаемости [1].

В таблице 4 представлены результаты определения прочности на сжатие.

Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемые таблетки значительно отличаются друг от друга по проч-

ности на сжатие: прочность таблеток «Польфарма» в 1,4 раза выше, чем таблеток «Татхимфармпрепараты» и в 2,4 раза выше, чем таблеток «Белмедпрепараты». Можно предположить, что таблетки «Польфарма» будут иметь более длительное время распадаемости и растворения по сравнению с другими таблетками.

Результаты определения прочности на истирание представлены в таблице 5.

Как свидетельствуют данные таблицы

5, все таблетки по прочности на истирание соответствуют требованиям фармакопеи (не менее 97%).

Результаты определения распадаемости таблеток приведены в таблице 6.

Таблетки «Польфарма» и «Татхимфармпрепараты» распадаются быстро (по ГФ XI время распадаемости не более 900 с). Достаточно было 6 таблеток для определения этого показателя.

Распадаемость двух таблеток метрони-

Таблица 6. Результаты определения распадаемости таблеток.

Татхимфармпрепараты	Белмедпрепараты			Польфарма
Время, с	Время, с			Время, с
15	265	390	345	3
40	870	790	620	3
40	907	860	887	3
42	876	875	895	3
42	2334	1092	896	4
43	840	880	890	6

Таблица 7. Процент высвобождения метронидазола из таблеток в приборе «вращающаяся корзинка».

Татхим фармпрепараты		Белмедпрепараты		Польфарма	
% высвобожд.	Метр. хар-ка.	% высвобожд.	Метр. хар-ка.	% высвобожд.	Метр. хар-ка.
89,48	X=88,98	74,44	X=76,24	58,49	X=59,42
89,48	S <sup>2</sup> = 0,33	77,82	S <sup>2</sup> =1,6	58,68	S <sup>2</sup> =2,13
88,13	S = 0,57	76,88	S =1,26	61,98	S = 1,46
89,10	S <sub>x</sub> =0,70	75,75	S <sub>x</sub> = 0,56	59,27	S <sub>x</sub> =1,81
88,71	Ē =±0,78%	76,32	Ē =±2,05%	58,68	Ē =±3,04%

Таблица 8. Количественное содержание метронидазола в таблетках (n=5)

Татхимфармпрепараты		Белмедпрепараты		Польфарма	
Колич. содерж, г	Метр. хар-ка.	Колич. содерж, г	Метр. хар-ка.	Колич. со-держ, г	Метр. хар-ка.
0,251	X=0,250	0,259	X=0,2576	0,244	X=0,249
0,254	S <sup>2</sup> = 9,5. 10 <sup>-6</sup>	0,258	S <sup>2</sup> = 2,3. 10 <sup>-6</sup>	0,245	S <sup>2</sup> =105.10 <sup>-6</sup>
0,249	S =0,003	0,257	S =0,0015	0,251	S =0,0032
0,248	S <sub>x</sub> = 0,0014	0,255	S <sub>x</sub> = 0,00067	0,251	S <sub>x</sub> = 0,0014
0,246	Ē =±1,56%	0,259	Ē =±0,72%	0,253	Ē =±1,56%

дазола производства «Белмедпрепараты» не укладывалась в допустимые нормы. Поэтому проводили определение распадаемости на двух дополнительных сериях по 6 штук каждая. Допускается превышение времени распадаемости свыше 900 с только для 2 таблеток из 18. В исследуемой серии 3 таблетки не укладывались в допустимые нормы. Таким образом, по распадаемости изучаемая серия таблеток «Белмедпрепараты» не соответствуют требованиям фармакопеи.

Результаты оценки качества таблеток по тесту «растворение» представлены в таблице 7.

Учитывая, что в указанных условиях в раствор должно было перейти не менее 75 % действующего вещества, только таблетки «Татхимфармпрепараты» в полной мере соответствуют требованиям нормативной документации по тесту «растворение». Средний показатель высвобождения для таблеток «Белмедпрепараты» более 75%, однако одна из исследуемых таблеток высвобождает меньшее количество метронидазола. Как и предполагалось, таблетки «Польфарма» по тесту «растворение» не соответствуют требованиям фармакопеи.

Результаты количественного определения метронидазола в таблетках представлены в таблице 8.

По количественному содержанию метронидазола изучаемые таблетки соответствуют требованиям нормативной документации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

По совокупности исследуемых показате-

телей и с учетом высокой биодоступности *in vitro* лучшими из трех серий являются таблетки метронидазола производства «Татхимфармпрепараты» (Российская Федерация).

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Вальтер М.Б., Тютенков О.Л., Филипин Н.А. Постадийный контроль в производстве таблеток. – М., Медицина. – 1982. – 208 с.
2. Вальтер М.Б., Тютенков О.Л., Филипин Н.А. Приборы для определения механической прочности и растворимости таблеток //Обз. Инф.: Серия «Хим. – фармац. пром.» – М., 1982, № 9. – 63с.
3. Временная фармакопейная статья 42-2284-93.
4. Гурин И. С. Классификация таблеток и их качество. – Л., 1982. – 130с.
5. ГФ XI изд., Вып.2. – М., «Медицина», 1990 – С. 154 – 160.
6. ОСТ 64-7-170-75 «Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры». – М., 1977. – 12 с.

### SUMMARY

V.V.Kugach, M.Hanan

#### QUALITY ESTIMATION OF METRONIDAZOLE TABLETS PRODUCED BY DIFFERENT COMPANIES.

Quantitative determination, high and diameter, disintegration of tablets with metronidazole by produced «Tatchimpharmpreparaty», «Belmedpreparaty», «Polpharma», were studied.